

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2000 年 11 月 30 日 (30.11.2000)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 00/71097 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/20, 9/16, 31/375, 33/00, 33/10, A61P 3/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/03220
- (22) 国際出願日: 2000 年 5 月 19 日 (19.05.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/139842 1999 年 5 月 20 日 (20.05.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 的場 博 (MATOBA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒536-0023 大阪府大阪市城東区東中浜5丁目5番6号 Osaka (JP). 早野敦子 (HAYANO, Atsuko) [JP/JP]; 〒213-0032 神奈川県川崎市高津区
- 久地490番1002 Kanagawa (JP). 榎野 正 (MAKINO, Tadashi) [JP/JP]; 〒567-0021 大阪府茨木市三島丘2丁目5番23号 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 弁理士 青山 葆, 外, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) ; 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING ASCORBIC ACID SALT

(54) 発明の名称: アスコルビン酸塩含有組成物

(57) Abstract: A composition comprising a granulated basic salt and an ascorbic acid salt. It is so stable as to be inhibited from suffering, e.g., coloration although containing the basic salt. It has excellent suitability for use as tablets (e.g., moldability, strength, and ability to disintegrate), and is reduced in tableting troubles (e.g., binding and capping). Since there is no need of separately forming a compact as the inner part and a coating layer therefor, such as a sugar coating, the production process can be simplified and the production time can be shortened. Further, an ingredient which has conventionally been incorporated into a coating layer such as a sugar coating can be incorporated into the composition while easily regulating its amount.

(57) 要約:

顆粒化した塩基性塩とアスコルビン酸塩を含有する組成物は、塩基性塩と共に配合されていても着色変化等が抑えられ安定であり、また、優れた錠剤特性（例、成形性、強度、崩壊性等）を有し、打錠障害（例、バインディング、キャッピング等）が少なく、さらに、圧縮成形物内部とその糖衣層等の被覆層とに群分けする必要がないので、製造工程が簡略化でき、製造時間が短縮でき、従来糖衣層等の被覆層に配合していた成分の配合量を容易に調整できる。



WO 00/71097 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## アスコルビン酸塩含有組成物

## 5 技術分野

本発明は、アスコルビン酸塩含有組成物に関し、さらに詳細には（１）アスコルビン酸塩と顆粒化した塩基性塩を含有する組成物、（２）アスコルビン酸塩、顆粒化した塩基性塩、結合剤および崩壊剤を圧縮成形することの特徴とするアスコルビン酸塩を含有する圧縮成形物の製造方法、および（３）顆粒化した塩基性塩を配合してなるアスコルビン酸塩を含有する組成物の安定化方法に関する。

## 背景技術

総合ビタミン剤として、各種ビタミン類の他に、例えば鉄、銅、カルシウム、リン、カリウム、ヨード、亜鉛、マンガン、マグネシウム等のミネラル成分を含有する製剤〔例、ミネラ（商品名、武田薬品工業）、カルシックス（商品名、大正製薬）等〕が知られている。

これらミネラル成分において、例えばカルシウムは、人間を含む哺乳動物の骨や骨形成に不可欠な成分であるのみならず、種々の生命現象を支える重要な栄養素の１つであることは今や広く知られている。特に、近年、カルシウムの摂取・吸収量が少ないことが骨粗鬆症の大きな原因となっていること、さらにカルシウム不足は、高血圧、動脈硬化、関節痛、糖尿病、免疫病、肥満等の疾患を招く原因となることが指摘されている。また、マグネシウムは虚血性疾患や脳卒中等の循環器疾患の予防上必要不可欠なミネラルとして認識され、注目されている。これらのミネラル成分は、一般にその塩基性塩として処方されることが多い。

従来、アスコルビン酸とミネラル成分との摂取を目的とした製剤として、総合ビタミン錠においてミネラル成分としてのマグネシウム成分を糖衣層に配合した総合ビタミン錠（特開昭６２－２２８０２２号公報）、アスコル

ビン酸カルシウム造粒物（特開平 3-47121 号公報）、非毒性カルシウム塩にカルシウム易吸収性活性化剤としてのビタミン D<sub>2</sub>あるいは D<sub>3</sub>、ビタミン A、ビタミン C、ビタミン E を配合する事を特徴とする易吸収活性化カルシウム製剤（特開平 5-213763 号公報）、カルシウム換算量にして、  
5 配合カルシウム総量の 8%以上に相当するアスコルビン酸カルシウムを含有することを特徴とするカルシウム製剤（特開平 9-157174 号公報）が報告されている。

しかし、このうちアスコルビン酸塩が配合された組成物において、上記ミネラル成分を塩基性塩として配合すると、着色変化すること、とりわけ水分  
10 存在下あるいは高湿度条件（湿度 75%以上）において着色変化が顕著であることが判明した。また、アスコルビン酸塩、とりわけ、アスコルビン酸カルシウムを配合した圧縮成形物は、一般に、錠剤特性（例、成形性、強度等）が劣り、打錠障害（例、バインディング、キャッピング等）を起こしやすいことが知られている。

15 本発明の第一の目的は、塩基性塩と共に配合されていても着色変化等が抑えられた安定なアスコルビン酸塩を含有する組成物を提供することである。本願発明の第二の目的は、優れた錠剤特性（例、成形性、強度等）を有し、打錠障害（例、バインディング、キャッピング等）の少ないアスコルビン酸塩を含有する組成物およびその製造方法を提供することである。さらには塩  
20 基性塩、およびアスコルビン酸塩を共に含有する組成物の安定化方法を提供することである。

### 発明の開示

本発明者らは、塩基性塩と共に配合されていても、着色変化等が抑えられ  
25 た安定で、優れた錠剤特性を有し、かつ打錠障害の少ないアスコルビン酸塩を含有する組成物を検討した結果、顆粒化した塩基性塩を配合することによりアスコルビン酸塩を安定に維持することができること、さらには結合剤および崩壊剤と共に圧縮成形することにより、優れた錠剤特性を有し、打錠障害の少ないアスコルビン酸塩を含有する圧縮成形物を得ることができるこ

とを見いだし、さらに検討を加え、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) アスコルビン酸塩と顆粒化した塩基性塩を含有する組成物、

(2) アスコルビン酸塩と顆粒化した塩基性塩を含有する組成物が圧縮成形物である前記(1)記載の組成物、

(3) 顆粒化した塩基性塩の平均粒子径が約10乃至1000  $\mu\text{m}$ である前記(1)記載の組成物、

(4) アスコルビン酸塩100重量部に対して、顆粒化した塩基性塩を約10乃至10000重量部配合してなる前記(1)記載の組成物、

(5) アスコルビン酸塩がアスコルビン酸カルシウムである前記(1)記載の組成物、

(6) アスコルビン酸カルシウムが直打用アスコルビン酸カルシウムである前記(5)記載の組成物、

(7) 塩基性塩がカルシウム塩である前記(1)記載の組成物、

(8) さらに結合剤および崩壊剤を含有する前記(1)記載の組成物、

(9) アスコルビン酸塩、顆粒化した塩基性塩、結合剤および崩壊剤を圧縮成形することを特徴とするアスコルビン酸塩を含有する圧縮成形物の製造方法、

(10) 顆粒化した塩基性塩を配合してなるアスコルビン酸塩を含有する組成物の安定化方法、および

(11) アスコルビン酸塩、結合剤および崩壊剤を含有する圧縮成形物を製造するための顆粒化した塩基性塩の使用に関する。

## 発明を実施するための最良の形態

本発明におけるアスコルビン酸塩とは、アスコルビン酸またはその誘導体の塩を示す。アスコルビン酸の誘導体とはアスコルビン酸の配糖体(例、アスコルビン酸2-グルコシド等)、アスコルビン酸のエステル(例、L-アスコルビン酸2リン酸等)に代表されるアスコルビン酸のプロドラッグを含

む。アスコルビン酸のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりアスコルビン酸に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてアスコルビン酸に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こしてアスコルビン酸に変化する化合物をいう。アスコルビン酸またはその誘導体の塩としては、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩等）に代表されるアスコルビン酸の金属塩が挙げられる。

ミネラル成分の配合量を維持しつつ、その供給源の1つである塩基性塩の配合量を減らす目的から、アスコルビン酸塩としては好ましくはアスコルビン酸の金属塩、より好ましくはアスコルビン酸のアルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、さらには好ましくは、カルシウムのバイオアベイラビリティを改善する目的からアスコルビン酸カルシウムが挙げられる。アスコルビン酸カルシウムとしては、とりわけ、特開平3-47121に記載されたアスコルビン酸カルシウム造粒物に代表される、造粒物10gを100mlの水に溶解することにより得られる水溶液のpHが5.0乃至7.0となる量の酒石酸、クエン酸等の有機固体酸（好ましくは脂肪族カルボン酸）を含有してなるアスコルビン酸カルシウム造粒物が好ましく、該造粒物の平均粒子径が約200乃至400 $\mu$ mである造粒物がより好ましい。さらに好ましくは、直打用アスコルビン酸カルシウムが好ましい。直打用アスコルビン酸カルシウムとは、直接打錠することができる組成物を意味する。好ましくは顆粒化されているものである。例えば「アスコルビン酸カルシウムを約80乃至99重量%、結合剤（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等）を約0.5乃至10重量%および、酒石酸またはクエン酸等の固体有機酸（好ましくは脂肪族カルボン酸）を約0.05乃至15重量%から成る白色～帯黄白色の顆粒状または細粒状（約200乃至400 $\mu$ m）の粉末」、具体的には「アスコルビン酸カルシウムを約90乃至99重量%、結合剤（例、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等）を約2乃至5重量%および、酒石酸またはクエン酸等の固体

有機酸（好ましくは脂肪族カルボン酸）を約 0.1 乃至 5 重量％から成る白色～帯黄白色の顆粒状または細粒状（約 200 乃至 400  $\mu\text{m}$ ）の粉末」、さらに具体的には「アスコルビン酸カルシウムを重量 97％、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2.9 重量％および酒石酸 0.1 重量％から成る白色～帯黄白色の細粒状（約 250  $\mu\text{m}$ ）の粉末」である。このような直打用アスコルビン酸カルシウムは商業的に入手可能である。また、特開平 3-47121 に準じて製造することも可能である。このように、アスコルビン酸カルシウムは顆粒化または細粒化したアスコルビン酸カルシウムをも包含する。

- 10      以下に示すアスコルビン酸塩の量に関する記載においては、実際のアスコルビン酸塩の量として規定する。例えば、直打用アスコルビン酸を用いた時、直打用アスコルビン酸カルシウム全量ではなく、その中に含まれるアスコルビン酸カルシウムの量として規定する。

- 15      本発明における塩基性塩とは、ミネラル成分として配合されるものが多く、該塩基性塩の 5 重量％水溶液の pH が約 8 以上、好ましくは pH が約 8 乃至 11 を示す塩基性無機塩または塩基性有機塩（例、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム等）である。好ましくは塩基性無機塩、より好ましくは塩基性アルカリ金属塩（例、塩基性ナトリウム塩、塩基性カリウム塩等）または塩基性アルカリ土類金属塩（例、塩基性カルシウム塩、塩基性マグネシウム塩等）に代表される塩基性無機金属塩〔例、炭酸カルシウム（沈降炭酸カルシウムを含む）、酸化カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等〕、さらに好ましくは塩基性アルカリ土類金属塩（例、塩基性カルシウム塩、塩基性マグネシウム塩等）、最も好ましくは塩基性カルシウム塩〔例、炭酸カルシウム（沈降炭酸カルシウムを含む）、酸化カルシウム、水酸化カルシウム等〕が  
20      挙げられる。このうち、炭酸カルシウム（沈降炭酸カルシウムを含む）が好ましい。

25      これらの塩基性塩は、制酸剤あるいは安定化剤等として配合されていてもよい。

顆粒化した塩基性塩は、薬理的に許容される賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有することが多い。例えば、乳糖、粉糖、白糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン（コンスターチ）、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、無水ケイ酸、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、L-システイン等の賦形剤；メチルセルロース、結晶セルロース〔例、アビセルKG801（商品名、旭化成工業）等〕、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910等）、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、デキストリン、デンプン、アルファ-化デンプン、アラビアゴム末、プルラン、デンプン糊等、好ましくは結晶セルロース〔例、アビセルKG801（商品名、旭化成工業）等〕、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；カルボキシメチルセルロースカルシウム〔カルメロースカルシウム、例えば、ECG505（商品名、五徳薬品）等〕、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔例、LH-11, LH-21, LH-31, LH-22, LH-32, LH-20, LH-30,（商品名、信越化学工業）等〕、クロスカルメロースナトリウム〔例えば、アクジゾル（商品名、旭化成工業）等〕、部分アルファ-化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスポビドン等の崩壊剤等が挙げられる。

塩基性塩の顆粒化の際、少なくとも結合剤を用いることが好ましい。これら賦形剤、結合剤、崩壊剤等は2種以上組み合わせて用いることができる。とりわけ、結合剤として結晶セルロース〔例、アビセルKG801（商品名）等〕とヒドロキシプロピルセルロースとを組み合わせ用いることが好ましい。この時、結合剤中の結晶セルロースとヒドロキシプロピルセルロースの配合比は、ヒドロキシプロピルセルロース100重量部当たり、好ましくは結晶セルロースを約1乃至1000重量部、より好ましくは約10乃至300重量部である。顆粒化した塩基性塩における結合剤の含有量は、塩基性塩10



0重量部に対して、好ましくは約1乃至1000重量部、より好ましくは約1乃至100重量部である。

本発明組成物中の顆粒化した塩基性塩の配合量は配合すべきミネラル成分とその量によって変化するが、アスコルビン酸塩100重量部に対して、

- 5 例えば約10乃至10000重量部、好ましくは約50乃至5000重量部、より好ましくは約100乃至1000重量部である。

顆粒化した塩基性塩の平均粒子径は、好ましくは約10乃至1000 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは約100乃至800 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約200乃至400 $\mu\text{m}$ である。

- 10 本発明の組成物には、以下に示す圧縮成形物（例、錠剤、カプレット、チュアブル等）のみならず、圧縮成形前の組成物、および最終製剤としての組成物（例、顆粒剤、カプセル剤等）をも含まれる。

例えば、本発明の圧縮成形物は、アスコルビン酸塩と顆粒化した塩基性塩を圧縮成形することにより得ることができる。さらに結合剤および崩壊剤と共に圧縮成形することが好ましい。結合剤および崩壊剤として、例えば上記

- 15 した顆粒化した塩基性塩に用いるものと同様のものが挙げられる。圧縮成形時に配合される結合剤としては、好ましくは結晶セルロース〔例、アビセルKG801（商品名）等〕、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910等）等、より好ましくは結晶セルロース〔例、アビセルKG801（商品名）等〕等が挙げられる。圧縮成形時に用いられる崩壊剤としては、好ましくはカルボキシメチルセルロースカルシウム〔カルメロースカルシウム、例えば、ECG505（商品名、五徳薬品）等〕、

- 20 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース〔例、LH-11, LH-21, LH-31, LH-22, LH-32, LH-20, LH-30,（商品名、信越化学工業）等〕、クロスカルメロースナトリウム〔例えば、アクジゾル（商品名、旭化成工業）等〕等、より好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

圧縮成形時に配合される結合剤はアスコルビン酸塩100重量部に対し

て、好ましくは約1乃至1000重量部、より好ましくは約1乃至100重量部である。圧縮成形時に使用される崩壊剤はアスコルビン酸塩100重量部に対して、好ましくは約1乃至1000重量部、より好ましくは約1乃至100重量部である。

- 5 圧縮成形時に配合される(1)アスコルビン酸塩、(2)顆粒化した塩基性塩、(3)結合剤、および(4)崩壊剤の配合比(重量)は、例えば好ましくは100:約10乃至10000:約1乃至1000:約1乃至1000、好ましくは100:約50乃至5000:約1乃至500:約1乃至500、より好ましくは100:約100乃至1000:約1乃至100:約1乃至100である。
- 10

圧縮成形の際に、所望により、アスコルビン酸塩以外のビタミン、滑沢剤、着香剤、着色剤、安定化剤、吸着剤、帯電防止剤、矯味剤、界面活性剤、固体有機酸等を加えてもよい。

- 15 アスコルビン酸塩以外のビタミンとしては、例えば、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンD、ビタミンE、ニコチン酸アミド等の水溶性および脂溶性のビタミンを挙げられる。具体的には、例えばビタミンA、ビタミンB<sub>1</sub>およびその誘導体(例、プロスルチアミン、フルスルチアミン、ジセチアミン、オクトチアミン、チアミンジスルフィド、シコチアミン、ビスイブチアミン、ビスペンチアミン、ベンフォチアミン等)、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビ
- 20 タミンB<sub>12</sub>(例、シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、酢酸ヒドロキソコバラミン、塩酸ヒドロキソコバラミン、メコバラミン(メチルコバラミン)、補酵素型ビタミンB<sub>12</sub>等のコバラミン類縁化合物およびその塩等)、ニコチン酸アミド、パントテン酸またはその塩(例、パントテン酸カルシウム等)、葉酸、ビオチン、リボ酸、イノシトール、コリン、ビタミンD<sub>2</sub>、
- 25 ビタミンD<sub>3</sub>、ビタミンD<sub>4</sub>、ビタミンD<sub>5</sub>、ビタミンD<sub>6</sub>、ビタミンD<sub>7</sub>、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンL、ビタミンP、またはこれらの塩等が挙げられる。とりわけ、塩基性塩としてカルシウム塩を選択した場合には、カルシウムの吸収性を向上させるため、ビタミンD(特に好ましくはビタミンD<sub>3</sub>)を配合することが好ましい。ビタミンD<sub>3</sub>は空気および光に不安定な

め、ゼラチンビーズの如く保護されたビタミンD<sub>3</sub>〔例、理研ビタミン社製のゼラチンビーズ（理研ドライD<sub>3</sub>-B5（商品名））を使用することが、とりわけ好ましい。

5 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、タルク等が挙げられる。

着香剤としては、例えば、各種フレーバー等が挙げられる。

着色剤としては、例えば、酸化鉄、レーキ色素類、タール色素、カラメル、ベンガラ等が挙げられる。

安定化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム等が挙げられる

10 吸着剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム〔例、フローライト（商品名、エーザイ）等が挙げられる。

帯電防止剤としては、例えば、タルク、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

矯味剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール等が挙げられる。

15 界面活性剤としては、例えばアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン系界面活性剤；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル，ポリオキシエチレン脂肪酸エステル，ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体，ポリプロピレンオキサイドーポリエチレンオキサイドブロック共重合体〔プルロニック（商品名）等〕等の非イオン系界面活性剤等が挙げられる。

20 固体有機酸としては一塩基性脂肪族カルボン酸（例、グリコール酸），二塩基性脂肪族カルボン酸（例、酒石酸，フタル酸，マレイン酸，マロン酸，リンゴ酸，コハク酸）および三塩基性脂肪族カルボン酸（例、無水クエン酸，クエン酸）等の脂肪族等の脂肪族カルボン酸、またはエリソルビン酸およびアスコルビン酸等のエノール酸等が挙げられる。

25 これらの添加物の配合量は各々適宜調節される。

アスコルビン酸塩と顆粒化した塩基性塩を含有する本発明組成物は、自体公知の製剤学的手法の組み合わせにより製造することができる。例えば、本発明の圧縮成形物は以下のようにして製造することができる。

（１）顆粒化した塩基性塩の製造

本願発明の顆粒化した塩基性塩は自体公知の方法、例えば圧密造粒機等の乾式造粒機を利用した乾式造粒法、あるいは転動造粒機、攪拌造粒機、流動造粒機、噴霧造粒機、遠心転動造粒機、転動流動造粒機、押出し造粒機等の湿式造粒機を利用した湿式造粒法等により得ることができる。湿式造粒法に用いられる溶液としては、例えば、水、アルコール類(例、メタノール、エタノール、イソプロパノール等)、エステル類、ケトン類、エーテル類等の有機溶媒またはその混合液が挙げられる。好ましくは、水、アルコール(さらに好ましくはエタノール)あるいは水/アルコール(さらに好ましくはエタノール)混合液が用いられる。

例えば、流動層造粒機を使用する場合、以下のように製造することができる。炭酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび結晶セルロース〔例、セオラスK G 8 0 1 (商品名、旭化成工業)等〕を流動層造粒機に入れ、混合ののち、ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液を噴霧して乾燥することにより顆粒原料を製造する。該ヒドロキシプロピルセルロース水溶液の濃度は好ましくは約0.5乃至20重量%、より好ましくは約1乃至10重量%である。

例えば、攪拌造粒機を使用する場合、以下のように製造することができる。塩基性塩(例、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等)、結晶セルロース〔例、セオラスK G 8 0 1 (商品名、旭化成工業)等〕およびヒドロキシプロピルセルロースをバーチカルグラニュレーター(パウレック社製)に入れて混合する。得られた混合物に精製水を添加して造粒する。得られた造粒物を真空乾燥(例えば、40℃、16時間)することにより、顆粒原料を製造する。

こうして製造された顆粒原料を所望により粉砕することにより、好ましくは平均粒子径約10乃至1000 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは平均粒子径約100乃至800 $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは平均粒子径約200乃至400 $\mu\text{m}$ の顆粒化した塩基性塩を得ることができる。

## (2) 圧縮形成物の製造

顆粒化した塩基性塩、アスコルビン酸塩〔例、アスコルビン酸カルシウム結晶、直打用アスコルビン酸カルシウム(C・CAL-97(略称)、武田薬品工

業〕等〕)、所望によりビタミンD<sub>3</sub>ゼラチンビーズ〔例、ビタミンD<sub>3</sub>-B5  
(商品名、理研ビタミン)〕、結合剤〔例、結晶セルロース〔例、セオラス  
KG801(商品名、旭化成工業)等〕、崩壊剤〔例、低置換度ヒドロキシ  
5 プロピルセルロース(例、LH-11(商品名、信越化学工業)等)および所望  
により滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム等)等をタンブラー混合機(昭  
和化学機械製)等で混合し、打錠用顆粒を得る。得られた打錠用顆粒をロー  
タリー打錠機(菊水製作所製)等で打錠することにより、圧縮成形物(例、  
錠剤)を得ることができる。圧縮成形時の打錠圧は、好ましくは約0.5乃至  
10 5トン/cm<sup>2</sup>、より好ましくは約1乃至3トン/cm<sup>2</sup>である。

10 所望により、得られた圧縮成形物に被覆層(糖衣層、フィルムコーティン  
グ層等)を形成させてもよい。例えば、糖衣機を使用して、滅菌タルクおよ  
びアラビアゴム末等の散布剤を散布しながら、酸化チタン、滅菌タルク、グ  
ラニュー糖等を含有する練込液を注入し、糖衣層を形成する。その後、さら  
に所望により着色、さらにはカルナウバロウ又は白ロウ等によりつや出しを  
15 行う。

また、上記糖衣層の形成時に、グラニュー糖に代えてフィルムコーティン  
グ基剤を用いることによりフィルムコーティング層を形成することができ  
る。

本発明組成物は哺乳動物、とりわけヒトに安全に投与することができる。  
20 その投与態様は経口投与が好ましい。その投与量はヒト成人(体重50kg)  
1日あたり、アスコルビン酸として約50乃至2000mgであり、1日あ  
たり約1~3回投与される。また、ミネラル成分としてカルシウムを配合す  
る際のカルシウムの投与量はヒト成人(体重50kg)1日あたり、約30  
0乃至700mgが好ましい。

25 本発明はさらに以下の実施例、参考例、試験例で詳しく説明されるが、こ  
れらは単なる例であって本発明を限定するものではない。

#### 実施例1

沈降炭酸カルシウム 2711.2g、炭酸マグネシウム 240.0g および結晶セル

5      ロース 84.8g を流動層造粒機（FD-5S 型、パウレック社製）に入れ、約 2 分  
間混合ののち、ヒドロキシプロピルセルロース 6 重量%水溶液を 50g/分の速  
度で合計 2400g 噴霧し、乾燥して顆粒原料を製造した。こうして得た顆粒原  
料を粉碎（スクリーン 1.5mm φ、パワーミル、昭和化学機械製）すること  
により平均粒子径 320 μm の顆粒化した塩基性塩を得た。得られた顆粒化し  
た塩基性塩、平均粒子径約 80 μm のアスコルビン酸カルシウム 1217.2g、  
ビタミン D<sub>3</sub>ゼラチンビーズ 160.0g、結晶セルロース 173.6g、低置換度ヒド  
ロキシプロピルセルロース（LH-11(商品名)信越化学工業社製） 160.4g、ス  
テアリン酸マグネシウム 28.8g をタンブラー混合機（TM-15 型、昭和化学機  
械製）で混合し、打錠用組成物（顆粒）を得た。得られた打錠用組成物（顆  
粒）をロータリー打錠機（コレクト 12HUK、菊水製作所製）を用いて、410mg/  
錠、直径 9mm φ、曲率半径 13mm、回転数 30rpm、打錠圧 2 トン/cm<sup>2</sup> の条件で  
打錠することにより錠剤を得た。

15      6 錠当たりの各成分の配合量を〔表 1〕に示す。さらに、打錠用組成物（顆  
粒）の流動性、圧縮成形性および錠剤の外観を錠剤の初期特性として〔表 2〕  
にまとめた。

#### 実施例 2

20      アスコルビン酸カルシウムに変えて、平均粒子径 250 μm の直打用アス  
コルビン酸カルシウム（C・CAL-97(略称)、武田薬品工業）1254.8g を使用す  
る以外は、実施例 1 と同様に製造し、410mg/錠、直径 9mm φ、曲率半径 13mm  
の錠剤を得た。

25      6 錠当たりの各成分の配合量を〔表 1〕に示す。さらに、打錠用組成物（顆  
粒）の流動性、圧縮成形性および錠剤の外観を錠剤の初期特性として〔表 2〕  
にまとめた。

#### 比較例

アスコルビン酸カルシウム 1217.2g、沈降炭酸カルシウム 2711.2g、炭酸  
マグネシウム 240.0g および結晶セルロース 84.8g を流動層造粒機（FD-5S  
型、パウレック社製）に入れ、約 2 分間混合ののち、ヒドロキシプロピルセ  
ルロースの 6%水溶液を 50g/分の速度で 2400.0g を噴霧し乾燥して顆粒原料

- を製造した。こうして得た顆粒原料を粉碎（スクリーン 1.5mm φ、パワーミル、昭和化学機械製）することにより平均粒子径 350 μm の顆粒化した塩基性塩を得た。得られた顆粒化した塩基性塩、ビタミン D<sub>3</sub> ゼラチンビーズ 160.0g、結晶セルロース（セオラス KG801(商品名)旭化成工業社製） 173.6g、
- 5 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（LH-11(商品名)信越化学工業社製） 160.4g、ステアリン酸マグネシウム 28.8g を加え、タンブラー混合機（TM-15 型、昭和化学機械製）で混合し、打錠用顆粒を得た。得られた打錠用顆粒を実施例 1 と同じ条件で圧縮成形することにより、410mg/錠、直径 9mm φ、曲率半径 13mm の錠剤を得た。
- 10 6 錠当たりの各成分の配合量を〔表 1〕に示す。さらに、打錠用顆粒の流動性、圧縮成形性および錠剤の外観を錠剤の初期特性として〔表 2〕にまとめた。

〔表 1〕

成分名	実施例 1 [mg]	実施例 2 [mg]	比較例 [mg]	備考
アスコルビン酸カルシウム	—	—	608.6	アスコルビン酸として 500mg
沈降炭酸カルシウム	1355.6	1355.6	1355.6	カルシウムとして 600mg
炭酸マグネシウム	120.0	120.0	120.0	マグネシウムとして 30mg
結晶セルロース (セオラスKG801)	42.4	42.4	42.4	
ヒドロキシプロピルメチル セルロース(HPC-L)	72.0	72.0	72.0	
計 (打錠用顆粒)	1590.0	1590.0	2198.6	
アスコルビン酸カルシウム	608.6	—	—	アスコルビン酸として 500mg
直打用アスコルビン酸 カルシウム (C・CAL-97)	—	627.4	—	アスコルビン酸として 500mg
ビタミンD <sub>3</sub> -B5	80.0	80.0	80.0	
結晶セルロース (セオラスKG801)	86.8	68.0	86.8	
LH-11	80.2	80.2	80.2	
ステアリン酸マグネシウム	14.4	14.4	14.4	
計	2460.0	2460.0	2460.0	

〔表 2〕

## 錠剤の初期特性

	実施例 1	実施例 2	比較例
打錠用顆粒の 流動性	良好	優れている	良好
圧縮成形性	良好	優れている	劣る
錠剤外観	白色	白色	黄褐色



## 試験例 1

実施例 1、実施例 2 および比較例で得た錠剤特性（厚み，硬度，崩壊時間）を測定した。その結果を〔表 3〕に示す。

## 1. 厚みの測定

- 5 実施例 1、実施例 2 および比較例で得た錠剤各 20 錠の厚さをダイヤルゲージ（ミットヨ製）を用いて測定し、その平均値を求めた。

## 2. 硬度の測定

実施例 1、実施例 2 および比較例で得た錠剤各 10 錠の硬度を錠剤破壊強度測定器（富山産業株式会社製）を用いて測定し、その平均値を求めた。

## 10 3. 崩壊時間の測定

日本薬局方第十三改正版に定められた崩壊試験法（ディスク無）に従い、実施例 1、実施例 2 および比較例で得た錠剤各 6 錠の崩壊時間を測定し、その平均値を求めた。

〔表 3〕

## 15 錠剤特性

	実施例 1	実施例 2	比較例
厚 み [mm]	4.67	4.65	4.70
硬 度 [kg]	5.2	8.2	4.6
崩 壊 [分]	9.0	7.7	19.9

## 試験例 2

## 安定性試験

- 20 実施例 1、実施例 2 および比較例で得た錠剤各 240 錠をポリ瓶（ポリエチレンキャップ付）で包装し、温度 40℃，湿度 75％で 2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月保存した時の錠剤の外観変化を観察した。結果を〔表 4〕に示す。

〔表 4〕

## 安定性試験（錠剤の外観変化）

	実施例 1	実施例 2	比較例
試験開始時	白色	白色	黄褐色
2 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし
4 ヶ月	変化なし	変化なし	やや褐変
6 ヶ月	変化なし	変化なし	やや褐変

## 産業上の利用可能性

- 5       本発明のアスコルビン酸塩を含有する組成物は塩基性塩と共に配合されていても着色変化等が抑えられ安定である。本発明のアスコルビン酸塩を含有する圧縮成形物は優れた錠剤特性（例、成形性、強度、崩壊性等）を有し、打錠障害（例、バインディング、キャッピング等）が少ない。さらに、圧縮成形物内部とその糖衣層等の被覆層とに群分けする必要がないので、製造工程が簡略化できること、製造時間が短縮できること、および従来糖衣層等の被覆層に配合していた成分の配合量を容易に調整できることが挙げられる。

- 10       また、アスコルビン酸カルシウム、炭酸カルシウムおよびビタミンD<sub>3</sub>を製剤中に配合することにより、ミネラル成分としてのカルシウムを効率的に摂取することが可能である。さらに塩基性塩として炭酸マグネシウムを配合
- 15       することにより、ミネラルとしてのマグネシウムも同時に摂取することが可能である。

## 請求の範囲

1. アスコルビン酸塩と顆粒化した塩基性塩を含有する組成物。
2. アスコルビン酸塩と顆粒化した塩基性塩を含有する組成物が圧縮成形物
- 5 である請求項 1 記載の組成物。
3. 顆粒化した塩基性塩の平均粒子径が約 10 乃至 1000  $\mu\text{m}$  である請求項 1 記載の組成物。
4. アスコルビン酸塩 100 重量部に対して、顆粒化した塩基性塩を約 10 乃至 10000 重量部配合してなる請求項 1 記載の組成物。
- 10 5. アスコルビン酸塩がアスコルビン酸カルシウムである請求項 1 記載の組成物。
6. アスコルビン酸カルシウムが直打用アスコルビン酸カルシウムである請求項 5 記載の組成物。
7. 塩基性塩がカルシウム塩である請求項 1 記載の組成物。
- 15 8. さらに結合剤および崩壊剤を含有する請求項 1 記載の組成物。
9. アスコルビン酸塩、顆粒化した塩基性塩、結合剤および崩壊剤を圧縮成形することを特徴とするアスコルビン酸塩を含有する圧縮成形物の製造方法。
- 10 10. 顆粒化した塩基性塩を配合してなるアスコルビン酸塩を含有する組成物の安定化方法。
11. アスコルビン酸塩、結合剤および崩壊剤を含有する圧縮成形物を製造するための顆粒化した塩基性塩の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03220

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 9/16, 31/375, 33/00, 33/10, A61P3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 9/16, 31/375, 33/00, 33/10, A61P3/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN) , EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 5-306229, A (Nippon Redari K.K.), 19 November, 1993 (19.11.93), example (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.120:173491	1-9, 11
X	JP, 62-228022, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 06 October, 1987 (06.10.87), page 1, right column; page 2, upper left column (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.108:192784	1, 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 August, 2000 (08.08.00)

Date of mailing of the international search report  
15 August, 2000 (15.08.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 9/16, 31/375, 33/00, 33/10, A61P3/02

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K9/20, 9/16, 31/375, 33/00, 33/10, A61P3/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 5-306229, A (日本レダリー株式会社) 19. 11月. 1993 (19. 11. 93) 実施例 (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.120:173491	1-9, 11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 08. 00

国際調査報告の発送日

15.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6460

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 6 2 - 2 2 8 0 2 2, A (武田薬品工業株式会社) 6 . 1 0 月 . 1 9 8 7 ( 0 6 . 1 0 . 8 7 ) 第 1 頁右欄, 第 2 頁左上欄 (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 108:192784	1, 10